

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro


**INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)**

| | | | |
|--|--|--|--|
| (51) Internationale Patentklassifikation 7 : C07C 227/34, C07B 57/00, C07C 229/26 | | A1 | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/17153 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 30. März 2000 (30.03.00) |
| <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/07060</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 22. September 1999 (22.09.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 98117982.3 23. September 1998 (23.09.98) EP</p> <p>(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): LONZA AG [CH/CH]; (Geschäftsleitung: 4002 Basel), CH-3945 Gampel/Wallis (CH).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): MEUL, Thomas [DE/CH]; Kleegärtenstrasse 63, CH-3930 Visp (CH).</p> <p>(74) Anwälte: RITTHALER, Wolfgang usw.; Winter, Brandl & Partner, Alois-Steinecker-Strasse 22, D-85354 Freising (DE).</p> | | <p>(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p> | |
| <p>(54) Title: METHOD FOR PRODUCING (-)-α-(DIFLUOROMETHYL)ORNITHINE-MONOHYDROCHLORIDE MONOHYDRATE</p> <p>(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON (-)-α-(DIFLUORMETHYL)ORNITHIN-MONOHYDROCHLORID MONOHYDRAT</p> <p>(57) Abstract</p> <p>According to the invention, (+/-)-α-(difluoromethyl)ornithine is cleaved into its isomers by means of (-)-O, O'-di-p-toluyol-L-tartaric acid. (+/-)-α-(difluoromethyl)ornithine -monohydrochloride monohydrate and notably its (-)-isomer are inhibitors of ornithine decarboxylase and thus have numerous pharmacological actions.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>(+/-)-α-(Difluormethyl)ornithin wird mit (-)-O, O'-Di-p-toluoyl-L-weinsäure in seine Isomeren gespalten. (+/-)-α-(Difluormethyl)ornithin -monohydrochlorid monohydrat und insbesondere das (-)-Isomer sind Inhibitoren der Ornithinedcarboxylase und besitzen dadurch zahlreiche pharmakologische Wirkungen.</p> | | | |

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

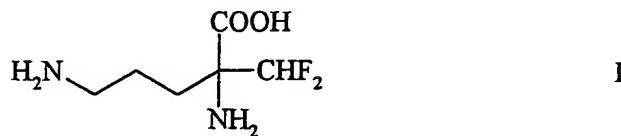
| | | | | | | | |
|----|------------------------------|----|--------------------------------------|----|--|----|-----------------------------------|
| AL | Albanien | ES | Spanien | LS | Lesotho | SI | Slowenien |
| AM | Armenien | FI | Finnland | LT | Litauen | SK | Slowakei |
| AT | Österreich | FR | Frankreich | LU | Luxemburg | SN | Senegal |
| AU | Australien | GA | Gabun | LV | Lettland | SZ | Swasiland |
| AZ | Aserbaidschan | GB | Vereinigtes Königreich | MC | Monaco | TD | Tschechien |
| BA | Bosnien-Herzegowina | GE | Georgien | MD | Republik Moldau | TG | Togo |
| BB | Barbados | GH | Ghana | MG | Madagaskar | TJ | Tadschikistan |
| BE | Belgien | GN | Guinea | MK | Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | TM | Turkmenistan |
| BF | Burkina Faso | GR | Griechenland | ML | Mali | TR | Türkei |
| BG | Bulgarien | HU | Ungarn | MN | Mongolei | TT | Trinidad und Tobago |
| BJ | Benin | IE | Irland | MR | Mauretanien | UA | Ukraine |
| BR | Brasilien | IL | Israel | MW | Malawi | UG | Uganda |
| BY | Belarus | IS | Island | MX | Mexiko | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| CA | Kanada | IT | Italien | NE | Niger | UZ | Usbekistan |
| CF | Zentralafrikanische Republik | JP | Japan | NL | Niederlande | VN | Vietnam |
| CG | Kongo | KE | Kenia | NO | Norwegen | YU | Jugoslawien |
| CH | Schweiz | KG | Kirgisistan | NZ | Neuseeland | ZW | Zimbabwe |
| CI | Côte d'Ivoire | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | PL | Polen | | |
| CM | Kamerun | KR | Republik Korea | PT | Portugal | | |
| CN | China | KZ | Kasachstan | RO | Rumänien | | |
| CU | Kuba | LC | St. Lucia | RU | Russische Föderation | | |
| CZ | Tschechische Republik | LI | Liechtenstein | SD | Sudan | | |
| DE | Deutschland | LK | Sri Lanka | SE | Schweden | | |
| DK | Dänemark | LR | Liberia | SG | Singapur | | |
| EE | Estonien | | | | | | |

**Verfahren zur Herstellung von (-)- α -(Difluormethyl)ornithin-monohydrochlorid
monohydrat**

Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Racematspaltung von (\pm)- α -(Difluormethyl)ornithin der Formel



10

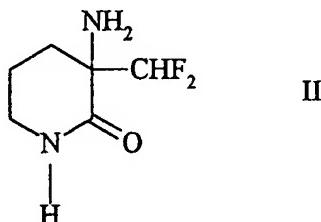
mit (-)-O,O'-Di-p-toluoyl-L-weinsäure. (\pm)- α -(Difluormethyl)ornithin ist ein Inhibitor der Ornithindecarboxylase und besitzt zahlreiche pharmakologische Wirkungen (US-A-4 413 141).

15 Es ist bekannt, dass die pharmakologische Aktivität des (-)-Isomers bedeutend grösser ist als diejenige des Racemats (WO-A-98/25603).

Die bekannten Methoden zur Herstellung des (-)-Isomers sind jedoch aufwendig und bezüglich erzielbarer Ausbeute und optischer Reinheit unbefriedigend.

20

Gemäss US-A 4 413 141 oder US-A 4 309 442 wird zur Racematspaltung das DL-3-Amino-3-difluormethyl-2-piperidon der Formel



herangezogen, welches zunächst aus dem racemischen DL- α -(Difluormethyl)ornithin-monohydrochlorid monohydrat via Bildung des Methylesters und Cyclisierung mit Alkoholat hergestellt werden muss. Die Racematspaltung des Piperidons wird mit 5 klassischen Racematspaltungsagentien wie z.B. mit (+)-Campher-10-sulfonsäure oder mit (+)- oder (-)-Binaphthylphosphorsäure beschrieben.

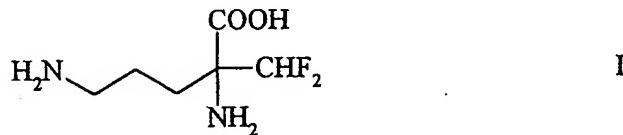
Die Aufgabe der Erfindung bestand darin, einen einfacheren und bezüglich Ausbeute und optischer Reinheit verbesserten Zugang zum gewünschten Isomer zu entwickeln.

10

Es wurde gefunden, dass (\pm)- α -(Difluormethyl)ornithin ohne Umwege und ohne die genannten Nachteile in Kauf nehmen zu müssen, mit der kommerziell erhältlichen (-)-O,O'-Di-p-toluoyl-L-weinsäure zu spalten ist, und somit die Aufgabe folglich auf überraschend einfache Weise gelöst werden konnte.

15

Gegenstand der Erfindung sind daher gemäss Anspruch 1 diastereomere Salze von (+)- oder (-)- α -(Difluormethyl)ornithin der Formel



20

mit (-)-O,O'-Di-p-toluoyl-L-weinsäure, bevorzugt das 1:1 diastereomere Salz von (+)- oder (-)- α -(Difluormethyl)ornithin mit (-)-O,O'-Di-p-toluoyl-L-weinsäure und besonders bevorzugt das 1:1 diastereomere Salz von (-)- α -(Difluormethyl)ornithin mit 25 (-)-O,O'-Di-p-toluoyl-L-weinsäure.

Beim bevorzugten molaren Verhältnis von Racematspaltungsagenz zu (-)- α -(Difluormethyl)ornithin von 1:1 stehen für die Bindung prinzipiell zwei freie Aminogruppen zur Verfügung. Von der Erfindung sind grundsätzlich beide Diastereomere umfasst.

- 5 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist das Verfahren nach Anspruch 4. Darin wird die Racematspaltung von (\pm)- α -(Difluormethyl)ornithin mit (-)-O,O'-Di-p-toluoyl-L-weinsäure durchgeführt.

- Zweckmäßig erfolgt die Racematspaltung von (\pm)- α -(Difluormethyl)ornithin mit (-)-O,O'-Di-p-toluoyl-L-weinsäure in Gegenwart von einem Gemisch aus Wasser und einem mit Wasser mischbaren polaren organischen Lösungsmittel.

- Geeignete mit Wasser mischbare polare organische Lösungsmittel sind z.B. niedere aliphatische Alkohole, wie Methanol oder Ethanol oder Acetonitril. Bevorzugtes mit Wasser mischbares polares organisches Lösungsmittel ist Acetonitril.

- Die Komponenten werden zweckmäßig zusammen durch Erhitzen in Lösung gebracht. Beim Abkühlen kristallisiert in der Regel das gewünschte Diastereomer von (-)- α -(Difluormethyl)ornithin mit (-)-O,O'-Di-p-toluoyl-L-weinsäure aus während das Diastereomer von (+)- α -(Difluormethyl)ornithin mit (-)-O,O'-Di-p-toluoyl-L-weinsäure in Lösung verbleibt.

- Üblicherweise wird die Mischung Wasser / mit Wasser mischbarem polarem organischen Lösungsmittel so gewählt, dass das gewünschte Diastereomer von (-)- α -(Difluormethyl)ornithin mit (-)-O,O'-Di-p-toluoyl-L-weinsäure beim Abkühlen der Lösung leicht und quantitativ auskristallisiert.

- Bevorzugt wird zur Kristallisation des 1:1 Diastereomers von (-)- α -(Difluormethyl)ornithin mit (-)-O,O'-Di-p-toluoyl-L-weinsäure eine Mischung Acetonitril / Wasser von 0,9 zu 1 bis 1,3 zu 1 gewählt.

Die Freisetzung des (-)- α -(Difluormethyl)ornithin-monohydrochlorid monohydrats aus dem Diastereomer erfolgt durch Ansäuern mit einer Mineralsäure wie z.B. mit Salzsäure. Durch Extraktion mit einem geeigneten Lösungsmittel kann das (-)- α -
5 (Difluormethyl)ornithin-monohydrochlorid monohydrat in hoher Ausbeute und hoher optischer Reinheit erhalten werden. Ebenso kann aus dieser Extraktion die (-)-O,O'-Di-p-toluoyl-L-weinsäure zurückgewonnen werden.

Das in der Regel in der Lösung befindliche Diastereomer von (+)- α -
10 (Difluormethyl)ornithin mit (-)-Di-O,O'-p-toluoyl-L-weinsäure kann ebenfalls z.B. nach Eindampfen der Lösung analog durch Ansäuern mit einer Mineralsäure als (+)- α -
-(Difluormethyl)ornithin-monohydrochlorid monohydrat freigesetzt werden, welches anschliessend durch Extraktion gewonnen werden kann.

Beispiele:

Beispiel 1:

Herstellung von (-)- α -(Disfluormethyl)ornithin • HCl • H₂O

5

9,1 g (\pm)- α -(Difluormethyl)-ornithin und 19,7 g (-)-O,O'-Di-p-toluoyl-L-weinsäure wurden in einer Mischung von 150 ml Acetonitril und 110 ml Wasser vorgelegt und zum Sieden erhitzt, wobei eine klare Lösung entstand. Beim Abkühlen kristallisierte bei 47 bis 48°C das diastereomere 1:1 Salz aus (-)- α -(Difluormethyl)ornithin und (-)-O,O'-Di-p-toluoyl-L-weinsäure aus. Die Kristallisation wurde durch Abkühlen auf 5°C bis 0°C vervollständigt. Das auskristallisierte Salz wurde abfiltriert und getrocknet. Man erhielt 9,7 g weisses kristallines Produkt.

$$[\alpha]^{20}_D = -99.1^\circ \text{ (c = 1 in MeOH)}$$

| | | |
|----|--|--|
| 15 | ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = | 7,83 (d, J = 7,7 Hz, 4 H) 7,30 (d, J = 7,7 Hz, 4H) 6,21 (t, J = 54 Hz, 1 H) 5,63 (s, 2 H) 2,77 - 2,66 (m, 2 H) |
| 20 | | 2,36 (s, 6 H) 1,87 - 1,46 (m, 4 H) |

Fp: 172,9 – 173,7°C

8,5 g dieses Salzes wurden in 100 ml Wasser vorgelegt und mit einer Lösung von 1,7 g konzentrierter Salzsäure (32,2%ig) in 20 ml Wasser versetzt. Die Suspension wurde mit 200 ml Chloroform extrahiert. Die wässrige Phase wurde zur Trockene eingedampft. Nach Trocknen bei 40°C im Vakumschrank über Nacht erhielt man 3,2 g weisses Produkt.

$$30 \quad [\alpha]^{20}_D = -8,8^\circ \text{ (c = 0,7 in MeOH)}$$

Beispiel 2:

Herstellung von (+)- α -(Difluormethyl)ornithin • HCl • H₂O

Aus der eingedampften Mutterlauge der Racematspaltung aus Beispiel 1 wurde nach dem oben beschriebenen Verfahren (+)- α -(Difluormethyl)ornithin monohydrochlorid monohydrat mit einer optischen Drehung von $[\alpha]^{20}_D = +3,1^\circ$ ($c = 7,0$ in MeOH) isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O) δ = 6,30 (t, J = 54 Hz, 1 H)

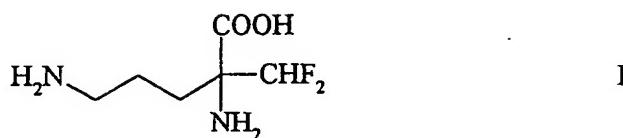
| | |
|----|--------------|
| 10 | 3,01 (m, 2H) |
| | 2,05 (m, 1H) |
| | 1,89 (m, 1H) |
| | 1,85 (m, 1H) |
| | 1,62 (m, 1H) |

15

Patentansprüche

1. Diastereomere Salze von (+)- oder (-)- α -(Difluormethyl)ornithin der Formel

5



mit (-)-O,O'-Di-p-toluoyl-L-weinsäure.

10

2. 1:1 diastereomeres Salz von (-)- α -(Difluormethyl)ornithin mit (-)-O,O'-Di-p-toluoyl-L-weinsäure.
3. 1:1 diastereomeres Salz von (+)- α -(Difluormethyl)ornithin mit (-)-O,O'-Di-p-toluoyl-L-weinsäure.

15

4. Verfahren zur Racematspaltung von (\pm)- α -(Difluormethyl)ornithin der Formel I, dadurch gekennzeichnet, dass die Racematspaltung mit (-)-O,O'-Di-p-toluoyl-L-weinsäure durchgeführt wird.

20

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass in Gegenwart von einem Gemisch aus Wasser und einem mit Wasser mischbaren polaren organischen Lösungsmittel gearbeitet wird.
- 25 6. Verfahren nach Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass Acetonitril als mit Wasser mischbares polares organisches Lösungsmittel verwendet wird.

7. Verfahren nach einem der Patentansprüche 4 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass das 1:1 diastereomere Salz von (-)- α -(Difluormethyl)ornithin mit (-)-O,O'-Di-p-Toluoyl-L-weinsäure auskristallisiert wird und durch Ansäuern das (-)- α -(Difluormethyl)ornithin-monohydrochlorid monohydrat freigesetzt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 99/07060

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07C227/34 C07B57/00 C07C229/26

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07C C07B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category ° | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| A | <p>F. J. KEARLEY ET AL.: "The resolution of amino acids." JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY., vol. 73, no. 12, 24 December 1951 (1951-12-24), pages 5783-5785, XP002127217 DC US page 5784</p> <p>---</p> <p>DAVID A. JAEGER ET AL.: "Electrophilic substitution at saturated carbon." JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY., vol. 101, no. 3, 31 January 1979 (1979-01-31), pages 717-732, XP002127218 DC US page 727</p> <p>---</p> <p style="text-align: right;">-/-</p> | 1,4 |
| A | | 1,4 |

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

| | |
|---|--|
| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
| 11 January 2000 | 26/01/2000 |
| Name and mailing address of the ISA | Authorized officer |

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Rufet, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| | |
|------------------------------|--|
| International Application No | |
| PCT/EP 99/07060 | |

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|----------|--|-----------------------|
| A | OSIPOV S N ET AL: "New Efficient Syntheses of alpha-Difluoromethyl- and alpha-Trifluoromethyl-Ornithine" TETRAHEDRON LETTERS, NL, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, vol. 38, no. 34, page 5965-5966 XP004086546 ISSN: 0040-4039 --- | 1 |
| A | J. JACQUES ET AL.: "Enantiomers, Racemates, and Resolutions" 1981 , JOHN WILEY & SONS , NEW YORK . CHICHESTER . BRISBANE . TORONTO XP002127219 page 261 -page 263 --- | 4 |
| A | EP 0 365 213 A (LILLY CO ELI) 25 April 1990 (1990-04-25) claim 1; examples 1,2 --- | 1 |
| A | US 4 309 442 A (JUNG MICHEL ET AL) 5 January 1982 (1982-01-05) cited in the application example 2 --- | 1 |
| A | WO 98 25603 A (ILEX ONCOLOGY INC ;SHAKED ZE EV (US); WEIS ALEXANDER (US)) 18 June 1998 (1998-06-18) cited in the application page 26 --- | 1 |
| A | WO 98 14188 A (ILEX ONCOLOGY INC ;LOVE RICHARD (US); MANGOLD GINA (US); WEIS ALEX) 9 April 1998 (1998-04-09) cited in the application page 18 -page 21 ----- | 1 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 99/07060

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|---|------------------|---|--|
| EP 0365213 | A | 25-04-1990 | US 4931557 A AT 116314 T CA 1280431 A DE 68920265 D DE 68920265 T ES 2065396 T GR 3015499 T IE 65190 B JP 2169588 A | 05-06-1990 15-01-1995 19-02-1991 09-02-1995 24-05-1995 16-02-1995 30-06-1995 04-10-1995 29-06-1990 |
| US 4309442 | A | 05-01-1982 | AU 522660 B AU 3732778 A BE 868882 A BE 881208 A BE 881209 A CA 1091661 A CH 642055 A DE 2828739 A FR 2430418 A GB 2001960 A, B JP 1022259 B JP 1538170 C JP 54019913 A NL 7807453 A, B, PH 24817 A SE 7807691 A US 4330559 A US 4438270 A US 5614557 A US 4413141 A US 4560795 A US 4496588 A DK 309478 A, B, ES 471596 A ES 478610 A ES 478611 A ES 478612 A HK 76986 A IE 47081 B IL 54912 A IT 1105099 B JP 1660468 C JP 3025424 B JP 63246365 A NZ 187536 A SE 444934 B US 4866206 A US 4743691 A ZA 7803349 A | 17-06-1982 03-01-1980 03-11-1978 16-05-1980 16-05-1980 16-12-1980 30-03-1984 01-02-1979 01-02-1980 14-02-1979 25-04-1989 16-01-1990 15-02-1979 15-01-1979 30-10-1990 12-01-1979 18-05-1982 20-03-1984 25-03-1997 01-11-1983 24-12-1985 29-01-1985 12-01-1979 01-10-1979 16-07-1979 16-07-1979 16-09-1979 17-10-1986 14-12-1983 30-11-1984 28-10-1985 21-04-1992 05-04-1991 13-10-1988 23-03-1982 20-05-1986 12-09-1989 10-05-1988 27-06-1979 |
| WO 9825603 | A | 18-06-1998 | AU 5526898 A | 03-07-1998 |
| WO 9814188 | A | 09-04-1998 | AU 4751597 A EP 0871441 A | 24-04-1998 21-10-1998 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. nationales Aktenzeichen
PCT/EP 99/07060

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07C227/34 C07B57/00 C07C229/26

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07C C07B

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| A | F. J. KEARLEY ET AL.: "The resolution of amino acids." JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY., Bd. 73, Nr. 12, 24. Dezember 1951 (1951-12-24), Seiten 5783-5785, XP002127217 DC US Seite 5784 --- | 1,4 |
| A | DAVID A. JAEGER ET AL.: "Electrophilic substitution at saturated carbon." JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY., Bd. 101, Nr. 3, 31. Januar 1979 (1979-01-31), Seiten 717-732, XP002127218 DC US Seite 727 --- | 1,4 |
| | -/- | |

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
 "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
 - "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
 - "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
 - "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
 - "P" Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
 - "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
 - "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
 - "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

| | |
|---|---|
| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche | Absendedatum des internationalen Recherchenberichts |
| 11. Januar 2000 | 26/01/2000 |
| Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 | Bevollmächtigter Bediensteter Rufet, J |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

| |
|---|
| Internationales Aktenzeichen PCT/EP 99/07060 |
|---|

| C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
|--|--|--------------------|
| Kategorie | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| A | OSIPOV S N ET AL: "New Efficient Syntheses of alpha-Difluoromethyl- and alpha-Trifluoromethyl-Ornithine" TETRAHEDRON LETTERS, NL, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, Bd. 38, Nr. 34, Seite 5965-5966 XP004086546 ISSN: 0040-4039 --- | 1 |
| A | J. JACQUES ET AL.: "Enantiomers, Racemates, and Resolutions" 1981 , JOHN WILEY & SONS , NEW YORK . CHICHESTER . BRISBANE . TORONTO XP002127219 Seite 261 -Seite 263 --- | 4 |
| A | EP 0 365 213 A (LILLY CO ELI) 25. April 1990 (1990-04-25) Anspruch 1; Beispiele 1,2 --- | 1 |
| A | US 4 309 442 A (JUNG MICHEL ET AL) 5. Januar 1982 (1982-01-05) in der Anmeldung erwähnt Beispiel 2 --- | 1 |
| A | WO 98 25603 A (ILEX ONCOLOGY INC ;SHAKED ZE EV (US); WEIS ALEXANDER (US)) 18. Juni 1998 (1998-06-18) in der Anmeldung erwähnt Seite 26 --- | 1 |
| A | WO 98 14188 A (ILEX ONCOLOGY INC ;LOVE RICHARD (US); MANGOLD GINA (US); WEIS ALEX) 9. April 1998 (1998-04-09) in der Anmeldung erwähnt Seite 18 -Seite 21 ----- | 1 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

| | |
|-------|--------------------|
| Inter | nales Aktenzeichen |
| | PCT/EP 99/07060 |

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | | Datum der Veröffentlichung | | Mitglied(er) der Patentfamilie | | Datum der Veröffentlichung |
|---|---|----------------------------|--|--------------------------------|--|----------------------------|
| EP 0365213 | A | 25-04-1990 | | US 4931557 A | | 05-06-1990 |
| | | | | AT 116314 T | | 15-01-1995 |
| | | | | CA 1280431 A | | 19-02-1991 |
| | | | | DE 68920265 D | | 09-02-1995 |
| | | | | DE 68920265 T | | 24-05-1995 |
| | | | | ES 2065396 T | | 16-02-1995 |
| | | | | GR 3015499 T | | 30-06-1995 |
| | | | | IE 65190 B | | 04-10-1995 |
| | | | | JP 2169588 A | | 29-06-1990 |
| US 4309442 | A | 05-01-1982 | | AU 522660 B | | 17-06-1982 |
| | | | | AU 3732778 A | | 03-01-1980 |
| | | | | BE 868882 A | | 03-11-1978 |
| | | | | BE 881208 A | | 16-05-1980 |
| | | | | BE 881209 A | | 16-05-1980 |
| | | | | CA 1091661 A | | 16-12-1980 |
| | | | | CH 642055 A | | 30-03-1984 |
| | | | | DE 2828739 A | | 01-02-1979 |
| | | | | FR 2430418 A | | 01-02-1980 |
| | | | | GB 2001960 A,B | | 14-02-1979 |
| | | | | JP 1022259 B | | 25-04-1989 |
| | | | | JP 1538170 C | | 16-01-1990 |
| | | | | JP 54019913 A | | 15-02-1979 |
| | | | | NL 7807453 A,B, | | 15-01-1979 |
| | | | | PH 24817 A | | 30-10-1990 |
| | | | | SE 7807691 A | | 12-01-1979 |
| | | | | US 4330559 A | | 18-05-1982 |
| | | | | US 4438270 A | | 20-03-1984 |
| | | | | US 5614557 A | | 25-03-1997 |
| | | | | US 4413141 A | | 01-11-1983 |
| | | | | US 4560795 A | | 24-12-1985 |
| | | | | US 4496588 A | | 29-01-1985 |
| | | | | DK 309478 A,B, | | 12-01-1979 |
| | | | | ES 471596 A | | 01-10-1979 |
| | | | | ES 478610 A | | 16-07-1979 |
| | | | | ES 478611 A | | 16-07-1979 |
| | | | | ES 478612 A | | 16-09-1979 |
| | | | | HK 76986 A | | 17-10-1986 |
| | | | | IE 47081 B | | 14-12-1983 |
| | | | | IL 54912 A | | 30-11-1984 |
| | | | | IT 1105099 B | | 28-10-1985 |
| | | | | JP 1660468 C | | 21-04-1992 |
| | | | | JP 3025424 B | | 05-04-1991 |
| | | | | JP 63246365 A | | 13-10-1988 |
| | | | | NZ 187536 A | | 23-03-1982 |
| | | | | SE 444934 B | | 20-05-1986 |
| | | | | US 4866206 A | | 12-09-1989 |
| | | | | US 4743691 A | | 10-05-1988 |
| | | | | ZA 7803349 A | | 27-06-1979 |
| WO 9825603 | A | 18-06-1998 | | AU 5526898 A | | 03-07-1998 |
| WO 9814188 | A | 09-04-1998 | | AU 4751597 A | | 24-04-1998 |
| | | | | EP 0871441 A | | 21-10-1998 |